

- ampal neuronal loss, astroglial and microglial reactivity after pharmacologically induced reverse glutamate transport. *Neurochem Int.* 2006, 9(1): 342-349.
- 12 Kurita H, Kawahara N, Asai A, et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat brain. *Neurol Res.* 2001, 23(8): 869-874.
- 13 Guenet M. Surgical treatment of epilepsy: outcome of various surgical procedures in adults and children. *Rev Neurool.* 2004, 160(1): 5S241-5S250.
- 14 王恩敏, 周良辅, 潘力, 等. 伽玛刀照射猫脑组织引起的病理学变化. *中华放射肿瘤学杂志*, 1998, 7(1): 29-32.

(收稿日期: 2006-03-07)

·临床放射医学·

颅内生殖细胞瘤的放射治疗

姜炜

【摘要】 放射治疗在颅内生殖细胞瘤的治疗中起重要作用, 但传统放疗并发症较多。随着放疗技术的进步, 降低颅内生殖细胞瘤并发症的发生率提高治愈率已成为可能, 近年也不乏大宗、长时间观察病例报道, 澄清了一些该病在放疗方面有争议的和处理不规范的问题。

【关键词】 生殖细胞瘤; 放射疗法; 脑肿瘤

【中图分类号】 R730.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)06-0362-04

Radiotherapy for intracranial germinoma

JIANG Wei

(Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

【Abstract】 The radiotherapy is an important method in treatment of intracranial germinoma. The intracranial germinoma could be cured by radiotherapy alone, but traditional radiotherapy had more side effects. The technology of radiotherapy is progressing, so low side effect and high cure rate may be realized. Recently, some large amount and long term researches had been reported, so some problems and standards of radiotherapy for intracranial germinoma was more clear.

【Key words】 Germinoma; Radiotherapy; Brain neoplasms

颅内生殖细胞瘤(intracranial germinoma, IGM)占全部脑肿瘤的0.5%~2.5%, 日本多见, 西方国家少见, 国内发病率在全部原发性中枢神经系统肿瘤中少于1%。该肿瘤主要发生在松果体区或鞍区, 多见于儿童和青年。与颅内非生殖细胞性生殖细胞瘤相比, 其对放射治疗非常敏感, 可以单独用放射疗法治愈, 但最佳的治疗方案(治疗体积、剂量、是否应用化疗)仍存争议。由于IGM患者治疗后可以长期生存, 所以放疗的副作用和后遗症问题也倍受关注。

1 绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)水平对预后的影响

放射治疗对于IGM是有效的治疗方法, 而且

单独放疗还可以得到很长的生存期。近期研究表明, 该病10年生存率可以达到90%^[1,2], 且HCG水平并不影响患者的预后, 但仍存在争议。一些研究表明, HCG增高与正常者相比, 患者预后较差, 并建议对这些患者应用更强力的治疗方案。Yoshida等^[3]报道, 高HCG水平的生殖细胞瘤对顺铂和足叶乙苷化疗抵抗, 并且此类患者的2年生存率只有50%。而Aoyama等^[4]报道, 局部放疗24Gy联合有效的化疗足以控制肿瘤。更有其他研究者报道, 高HCG水平患者应用常规放疗可以取得很好的疗效^[5]。Shibamoto等^[2]报道, 高HCG水平IGM放射治疗的预后与一般的IGM没有区别, 10年生存率都是100%。Ogawa等^[6]报道, 放疗后HCG水平并不是影响患者预后的因素, 高HCG和一般患者的10年生存率都是94%。综合分析, 可能是由于高

HCG 水平 IGM 的预后依赖于治疗的强度, 单独化疗或化疗后应用低剂量局部照射可能导致其复发, 而常规放疗的剂量足以起到防止其复发的作用

2 放射治疗射野

放射治疗 IGM, 标准的治疗野通常是全脑照射 (whole brain irradiation, WBI) 或颅脊柱照射 (craniospinal irradiation, CSI), 并局部追加剂量。有研究者建议只照射部分大脑, 但局部放疗往往和肿瘤高复发率相关。Aoyama 等^[7]报道, 尽管应用 CT 图像定位, 局部照射 (不包括脑室) 的 10 年无复发生存率仅为 22%。Ogawa 等^[6]报道, 3/6 (50%) 局部照射患者复发; 而 WBI 或 CSI 患者颅内复发率特别低 (1/118)。综合这些结果, 脑局部照射 (不包括脑室) 的确与高的复发率有关, WBI 是预防颅内肿瘤复发的有效手段。

3 最佳的辐射剂量

虽然最佳的肿瘤原发部位的辐射剂量仍有争论, 但综合最近的文献可得出, 40~50Gy 的剂量基本可治愈 IGM。Ogawa 等^[6]报道, 72 例没有出现治疗原发部位复发的病例, 其所接受的总辐射剂量为 40~50Gy, 中位肿瘤直径为 2.5 cm, 结果提示总剂量 40~50Gy 是预防肿瘤复发的有效剂量。Shibamoto 等^[8]报道, 直径 ≤ 4 cm 的 IGM 以 40~45Gy 的辐射剂量通常可以治愈。也有一些研究者同样发现总剂量 45Gy 治疗后未见局部复发^[1]。这样看来, 总剂量 50Gy 对于 IGM 可能是没有必要的, 除非肿瘤很大, 而且今后还应该朝更小的剂量探讨。

控制亚临床病灶的最佳的放射剂量仍未找到。虽然大多数研究者认为 25~30Gy 可以治疗亚临床病灶, 但更低的辐射剂量是否足够控制亚临床病灶还需进一步研究。

4 CSI 是否必要

由于 IGM 脊髓转移的概率很低, 因而不需要做常规预防性脊髓放疗已形成广泛共识。Ogawa 等^[6]报道, 脊髓转移对于行 CSI 的患者为 4% (2/56), 对于未行 CSI 的患者为 3% (2/70)。随着现代影像手段的进步, 脊髓转移检测不出的可能性非常低, 重要的是脊髓二次种植的危险性, 大宗病例报道这个概率亦不超过 15%^[9]。但是对于脑脊液检查阳性

或磁共振成像发现转移灶的患者, CSI 仍然是必须的治疗手段。

5 内分泌功能和放疗是否相关

内分泌功能低下常常与颅内肿瘤的放疗有关^[10]。但有一些文献报道, 大多数 IGM 患者在诊断时其内分泌水平就不正常^[11]。Merchant 等^[12]报道, 6 例鞍区肿瘤患者治疗前均出现内分泌功能低下, 而松果体区肿瘤只有 1 例。Bamberg 等^[11]报道, 虽然在诊断时 23/46 (50%) 患者至少有一种激素水平不正常, 并且需要长期激素替代治疗, 但在随访期间并未观察到内分泌功能的进一步损害。Ogawa 等^[6]报道, 114 例患者中, 在放疗前有 50 例 (44%) 至少一种激素水平不正常, 并且需要激素替代治疗, 放疗后 4 例鞍区肿瘤患者发生新的内分泌功能损害需要激素替代。综合这些结果, 内分泌功能不正常主要与肿瘤的侵犯有关, 但过去的观点一直认为是由于放疗造成的。

6 治疗副作用

随着 IGM 生存率的提高, 患者的生存质量就显得更为重要。这对于患者来讲确实是一个非常现实的问题, 因为他们在接受放疗时确实不能确定将来所面临的问题。治疗后所能发生的晚反应, 比如治疗效果同样很好的髓母细胞瘤经 CSI 会造成如认知能力下降、血管病理性改变、脊髓生长迟缓和脑白质病等并发症, 但由于大多数 IGM 患者的诊断都在青春期后期, 所以 WBI 或 CSI 的影响, 如认知能力下降、脊髓生长抑制, 表现得就不如髓母细胞瘤少年患者那样明显^[11, 8]。有几个回顾性研究对 IGM 患者的长期生存质量进行了调查, 结论是治疗后的副作用是可以接受的: Bamberg 等^[11]报道, 60 例生殖细胞瘤患者几乎均能有意义的生活并有积极的生活态度; 用教育和就业作为心理发展的指标, Ogawa 等^[6]发现绝大多数患者无重大缺陷, 特别是非鞍区肿瘤的患者; Matsutani 等^[9]报道, 19/23 (83%) 长期生存患者都有很好地生存质量, 并可很好的接受教育和任职。

CSI 的晚期影响, 尤其是认知能力下降, 对儿童的影响较青年和成人要明显, 但其影响的程度仍有争论。Shibamoto 等^[8]报道了 38 例患者严重的认知能力下降, 却与治疗无关, 其总治疗剂量 40~52Gy

(1.6~1.8Gy/次), 中位随访期为 10 年。Merchant 等^[12]报道, CSI 局部加量的 12 例患儿, 中位随访 69 个月, 治疗前后语言、行为和 IQ 评分没有明显区别, 其治疗平均剂量为 50.4Gy。Ogawa 等^[6]经 10 年随访, 小于 55Gy 剂量的患者没有出现严重的认知能力下降。这些资料提示 IGM 常规治疗并不会对青年和成年人造成认知能力的下降。但是, 由于认知能力的下降往往与年龄相关, 所以对儿童患者低剂量治疗的研究显得非常必要。

7 化疗的价值

单独化疗往往导致非常高的肿瘤复发率, 所以化疗并不适合 IGM 的治疗。目前许多地方在进行化疗和低剂量放疗结合的研究, 这种方法只进行低剂量的局部放疗, 应该具有一定价值, 但还需长期观察, 如果在放疗晚期损伤的基础上再加上化疗, 其损伤就更为严重了。化疗药物顺铂是治疗该病必用的药物, 但其具有肾毒性、耳毒性、周围神经毒性、不育, 而足叶乙苷与继发肿瘤有关^[13]。

由于大多数生殖细胞瘤患者都由于实质性占位而诊断, 在发病年龄内, 多数放疗的潜在副作用相对很小, 所以这些患者也应该正确地去面对常规放疗的副作用, 不应因副作用产生疑虑而选择疗效不太肯定的其他方法。另外, 对常规放疗和化疗联合低剂量放疗应该进行前瞻性对比研究。

8 国内研究情况

由于近 10 余年来放射治疗设备的长足进步, IGM 的治疗较以往有了很多改善, 比如立体定向放疗、适形调强放疗对该病的治疗, 国外正在用新的放疗手段对该病的影响进行研究, 目的是减少治疗并发症。笔者查阅了自 20 世纪 80 年代至今的国内主要学术刊物文献, 对于 IGM 目前国内研究刚刚肯定了放疗的价值, 但放疗仍然是辅助治疗手段, 而手术作为该病的主要治疗手段仍不可替代, 并开始探讨化疗的意义^[14,15]。而放疗国内仍延续了数十年前的治疗方案, 尤其对儿童患者, 其并发症较多, 探讨具体改进放射治疗方法的研究却至今未见, 更有甚者只以伽玛刀作为 IGM 的治疗手段。由此可见, 国内目前对 IGM 的整体认识和治疗观念还远不及国际水平。

9 结论

(1) IGM 可以由放疗治愈, 减少治疗并发症是今后的课题。

(2) IGM 应行 WBI, 最佳射野是全脑室照射。

(3) 除非有脑脊液转移征象, 否则不应行 CSI。

(4) 单纯化疗没有治疗意义。

(5) 治疗前 HCG 水平并不是判断预后的指标。

(6) 放疗不会造成内分泌功能低下。

(7) 放疗的主要并发症是认知能力下降, 主要发生于儿童患者, 对该年龄患者应权衡治疗利弊。

(8) 国内对该病的临床研究滞后, 应提高对该病的整体认识, 改善治疗观念, 结合新放疗手段, 以减少治疗并发症, 提高生存率。

参 考 文 献

- Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the german cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2585-2592.
- Shibamoto Y, Takahashi M, Sasai K. Prognosis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(3): 505-510.
- Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T, et al. Prognosis of intracranial germ cell tumours: Effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir (Wien)*, 1993, 120(1): 111-117.
- Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 857-865.
- Shin KH, Kim IH, Choe G. Impacts of elevated level of hCG in serum on clinical course and radiotherapy results in the histology-confirmed intracranial germinomas. *Acta Oncol*, 2001, 40(1): 98-101.
- Ogawa K, Shikama N, Toita T, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 705-713.
- Aoyama H, Shirato H, Kakuto Y, et al. Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy. *Radiother Oncol*, 1998, 47(2): 201-205.
- Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, et al. Intracranial germinoma: Radiation therapy with tumor volume-based dose selection. *Radiology*, 2001, 218(2): 452-456.
- Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: A clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg*, 1997, 86(2): 446-455.
- Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, et al. Radiation dose-

- volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1264-1270.
- 11 Merchant TE, Williams T, Smith JM, et al. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(1): 45-50.
- 12 Merchant TE, Sherwood SH, Mulhern RK, et al. CNS germinoma: Disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(5): 1171-1176.
- 13 Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. The treatment of cranial germ cell tumors. *Cancer Treat Rev*, 2000, 26(1): 233-242.
- 14 甲戈, 罗世祺, 李春德, 等. 联合化疗和放射治疗颅内生殖细胞瘤的远期疗效观察. *中华医学杂志*, 2003, 83(3): 198-200.
- 15 董伦, 浦佩玉, 王虎彭, 等. 颅内生殖细胞瘤的诊断及综合治疗. *中国临床神经外科杂志*, 2003, 8(6): 432-434.

(收稿日期: 2006-03-14)

·临床放射医学·

宫颈癌基因治疗联合放射治疗的研究进展

陈冀莹

【摘要】目前宫颈癌基因治疗尚存在许多问题,距临床应用还有相当的距离,但是在传统的放疗、化疗和手术治疗的基础上,放射治疗与基因治疗的有机结合在宫颈癌治疗中却显示出可喜的前景。本文探讨了宫颈癌基因治疗联合放射治疗的应用前景。

【关键词】 宫颈肿瘤; 基因疗法; 放射疗法

【中图分类号】 R730.58 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)06-0365-04

Progress of cervical cancer genetic-radiotherapy

CHEN Ji-ying

(Department of Gynecology, Bao Gang No.3 Hospital, Baotou 014010, China)

【Abstract】 Although cervical cancer gene therapy has a distance to clinical use due to some problems, the combining of irradiation and gene therapy holds much promise in cancer therapy based on the traditional radiotherapy, chemotherapy and surgery. This review focuses on the group of radiogenic therapy that are either.

【Key words】 Cervixl neoplasms; Gene therapy; Radiotherapy

宫颈癌是妇女中最常见的恶性肿瘤之一,晚期宫颈癌患者常因为肿瘤的浸润和远处转移而失去手术机会,Ⅲb期宫颈癌的5年生存率只有33%~45%。放疗疗效受到限制常由以下几种生物学因素引起:肿瘤细胞克隆形成率、肿瘤内乏氧细胞的放射抵抗、DNA修复、分次放疗间歇期损伤的修复等。为了解决肿瘤细胞的放疗抗拒问题,进一步提高放疗的治愈率,有的学者以基因治疗靶向性处理肿瘤细胞,提高其对射线的敏感性,然后联合放疗,并将这种新治疗模式称为基因放疗(genetic-radiotherapy)^[1]。根据技术特点可将基因治疗联合放疗分成免疫基因联合放疗、直接杀伤或抑制肿瘤细

胞的基因联合放疗、抗肿瘤血管生成的基因联合放疗和放疗保护性基因治疗等4项技术。

1 宫颈癌免疫基因治疗联合放疗

将免疫基因治疗与放射治疗结合治疗肿瘤,理论上在加强免疫因子的抗肿瘤免疫作用的同时给予快速的外部放射杀伤治疗,可取得比单一疗效更佳的治疗效果。事实也证明,临床上单用细胞因子治疗肿瘤不仅费用昂贵,大剂量时会产生严重的毒副作用,而且大多数临床应用效果不佳。

宫颈癌免疫基因治疗主要有:

1.1 导入特异性疫苗

人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌发生的重要原因,特别是高危型